



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0036060  
Application Number

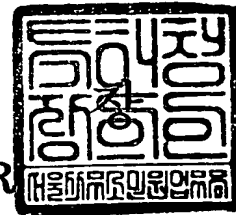
출원년월일 : 2003년 06월 04일  
Date of Application JUN 04, 2003

출원인 : 한국과학기술연구원  
Applicant(s) KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



2004 년 01 월 02 일

특 허 청  
COMMISSIONER



## 【서지사항】

|            |  |
|------------|--|
| 【서류명】      | 특허출원서  |
| 【권리구분】     | 특허   |
| 【수신처】      | 특허청장   |
| 【제출일자】     | 2003.06.04   |
| 【발명의 명칭】   | 세포 조작을 위한 스마트 피펫과 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템                       |
| 【발명의 영문명칭】 | Smart Pipette System and Method for Manipulating Individual Bio-Cell |
| 【출원인】      |  |
| 【명칭】       | 한국과학기술연구원  |
| 【출원인코드】    | 3-1998-007751-8  |
| 【대리인】      |  |
| 【성명】       | 김영철  |
| 【대리인코드】    | 9-1998-000040-3  |
| 【포괄위임등록번호】 | 2001-021022-3  |
| 【대리인】      |  |
| 【성명】       | 김순영  |
| 【대리인코드】    | 9-1998-000131-1  |
| 【포괄위임등록번호】 | 2001-021026-2  |
| 【발명자】      |  |
| 【성명의 국문표기】 | 김병규  |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Byung-Kyu   |
| 【주민등록번호】   | 650207-1036622   |
| 【우편번호】     | 136-130  |
| 【주소】       | 서울특별시 성북구 하월곡동 39-1 KIST 아파트 A-203                                   |
| 【국적】       | KR   |
| 【발명자】      |  |
| 【성명의 국문표기】 | 김영호  |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Young-Ho  |
| 【주민등록번호】   | 731120-1226124   |
| 【우편번호】     | 136-073  |
| 【주소】       | 서울특별시 성북구 안암동3가 대광아파트 사동 951호  |
| 【국적】       | KR   |

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 김덕호  
**【성명의 영문표기】** KIM, Deok-Ho  
**【주민등록번호】** 750703-1812414  
**【우편번호】** 156-094  
**【주소】** 서울특별시 동작구 사당4동 139-83 번지 201호  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 박종오  
**【성명의 영문표기】** PARK, Jong-Oh  
**【주민등록번호】** 550913-1550619  
**【우편번호】** 137-798  
**【주소】** 서울특별시 서초구 잠원동 한강아파트 2동 802호  
**【국적】** KR

**【심사청구】**

청구

**【취지】**

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
 김영철 (인) 대리인  
 김순영 (인)

**【수수료】**

|                 |      |           |
|-----------------|------|-----------|
| <b>【기본출원료】</b>  | 20 면 | 29,000 원  |
| <b>【가산출원료】</b>  | 19 면 | 19,000 원  |
| <b>【우선권주장료】</b> | 0 건  | 0 원       |
| <b>【심사청구료】</b>  | 27 항 | 973,000 원 |

**【합계】** 1,021,000 원

**【감면사유】** 정부출연연구기관

**【감면후 수수료】** 510,500 원

**【첨부서류】**

1. 요약서·명세서(도면)\_1통

**【요약서】****【요약】**

본 발명은 세포 조작을 위한 피펫에 관한 것으로서, 특히 기계적 마찰력을 이용하여 조작 대상 세포의 배향을 원하는 대로 변경하고, 조작 대상 세포 투과시 조작 대상 세포의 역각 정보를 실시간으로 피드백 받으면서 순간적으로 임팩트를 가함으로써 조작 대상 세포의 찌그러짐, 파괴 등의 변형을 최소화하며 효과적으로 조작할 수 있도록 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템에 관한 것으로서, 특히 세포 조작 수행시 발생하는 역각 정보를 스마트 피펫 제어에 반영하여 세포 조작을 수행하도록 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템에 관한 것이다.

세포 조작에 있어서, 세포 조작자의 숙련도에 관계없이 침습하려는 위치를 짧은 시간 내에 쉽고도 정확하게 인지하여 인젝션 할 수 있도록 조작 대상인 세포의 배향을 배향 조절부를 이용하여 변경시킬 수 있으므로 궁극적으로 세포 조작 작업의 자동화가 가능하게 된다. 또한, 본 발명에 의한 스마트 피펫은 세포 투과시 비전부를 통하여 얻는 시각 정보 이외에 센서부를 통하여 피드백 되는 역각 정보를 수치화하여 해당 세포에 대한 실험을 통해 사전에 얻은 데이터와 비교함으로써, 상기 피펫에 의한 조작의 진행 경과를 정확하게 파악할 수 있으며, 필요한 시점에서 순간적으로 임팩트 구동함으로써 상기 세포에 대한 물리적 피해를 최소화하며 세포 조작을 수행할 수 있는 장점이 있다.

**【대표도】**

도 4

**【명세서】****【발명의 명칭】**

세포 조작을 위한 스마트 피펫과 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템{Smart Pipette System and Method for Manipulating Individual Bio-Cell}

**【도면의 간단한 설명】**

도 1a 및 도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 배향 변경의 개념도이다.

도 2a, 2b 및 2c는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫의 배향 조절부를 나타낸 것이다.

도 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f 및 3g는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용하여 세포의 배향을 변경시키는 과정 및 세포 내부로 인젝션 작업을 수행하는 과정을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명에 의한 스마트 피펫의 제 1 구현예를 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명에 의한 스마트 피펫의 제 2 구현예를 나타낸 것이다.

도 6은 PVDF센서가 구비된 압전 액츄에이터에 가해지는 기계적 로드 에 대한 PVDF센서의 응답을 측정하기 위한 시스템을 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법의 흐름도이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템을 나타낸 것이다.

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <9> 본 발명은 세포 조작을 위한 피펫에 관한 것으로서, 특히 기계적 마찰력을 이용하여 조작 대상 세포의 배향을 원하는 대로 변경하고, 조작 대상 세포 투과시 조작 대상 세포의 역각 정보를 실시간으로 피드백 받으면서 순간적으로 임팩트를 가함으로써 조작 대상 세포의 찌그러짐, 파괴 등의 변형을 최소화하며 효과적으로 조작할 수 있도록 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫에 관한 것이다.
- <10> 또한, 본 발명은 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템에 관한 것으로서, 특히 세포 조작 수행시 발생하는 역각 정보를 스마트 피펫 제어에 반영하여 세포 조작을 수행하도록 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템에 관한 것이다.
- <11> 동물 또는 인간의 생체를 대상으로 하는 바이오 분야에 대한 관심이 점점 커지고 있어서, 인간의 생체내의 DNA 구조를 밝힘으로써 발병 가능성이 있는 질병을 미리 예방하며 현재 앓고 있는 질병을 치유할 수 있도록 하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 최근에는, 국내 연구진에 의해 정상 위 조직에서는 발견되지 않는 특정 유전자가 위암세포에서 발현돼 항암제와 같은 세포 사멸 물질에 저항해 위암세포를 보호한다는 사실을 세계 최초로 밝혀낸 바 있다.
- <12> 또한, 현대 과학분야에서는 상기 바이오 분야에 대한 기술(BT)이 독자적으로 연구, 발전되기 보다는 나노 기술(NT), 정보 기술(IT) 등과 함께 접목되어 발전하고 있는 경향이 지배적이며, 다른 기술 분야를 배제한 독립된 한 분야에서만의 기술은 더 이상 발전하기 힘든 실정이다. 예를 들어, 인체 내부의 혈관을 따라 이동하며 신진 대사의 이상 유무를 점검하고, 질병 발생 인

자를 발견시에는 외부의 건강 진단 시스템 또는 질병 치료 시스템으로 영상 정보를 제공하는 등의 방식으로 질병 발생 인자의 발견사실을 보고하며, 외부 시스템과의 통신을 통해 직접 질병 발생 인자를 제거하기도 하는 등의 조치를 통해 발병 가능한 질병을 치료할 수 있도록 하는 초소형 장치의 개발은 이러한 바이오 기술, 나노 기술 및 정보 기술이 함께 어우러진 것이다.

<13> 이와 같은 바이오 분야에 대한 관심의 고조 및 다양한 기술 분야의 접목이 시도되는 최근의 과학 기술의 발전 동향에도 불구하고, 기존의 불임 시술 IVF (In Vitro Fertilization)에 사용되어 왔던 ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection)와 같은 조작 시스템은 세포 조작시 현미경을 통해 얻는 시각 정보만을 사용하여 매니퓰레이터를 조작자가 수동으로 조작하기 때문에, 시스템 조작자의 숙련도에 따라 큰 성능의 차이를 보이며, 정밀한 조작을 위해서는 오랜 기간의 조작 훈련을 해야만 하는 실정이다.

<14> 따라서, 상기와 같은 바이오 분야에서도 마이크로 시스템을 이용한 미세 조작 기술을 잘 접목하여, 조작자의 숙련도에 영향을 쉽게 받지 않으며 나아가 자동화를 가능하게 하는 안정적인 세포 미세 조작 방법 및 시스템이 필요하다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<15> 세포는 모양새가 불균일하며 조작시 쉽게 변형될 우려가 있어서 손상되기 쉽다. 액체상태에서 살아있는 세포를 조작해야 하는 경우, 피펫 조작시 유동 등에 의해 외란이 생길 수 있고 매우 불안정한 작업환경이기 때문에 수동작업으로 진행하더라도 상당한 숙련성이 요구된다.

- <16> 따라서, 상기 세포 조작 작업을 반드시 숙련된 조작자에 의하여 수행하지 않아도 되며, 수치를 변경하여 설정함으로써 안정감있게 세포 조작 작업이 이루어 질 수 있도록 할 필요가 있다.
- <17> 본 발명은 피펫을 이용한 세포 조작에 있어서, 숙련되지 않은 조작자라고 하더라도 침습하려는 위치를 짧은 시간내에 쉽고 정확하게 인지하여 인젝션 할 수 있도록 세포의 배향을 변경시키고자 한다. 또한, 본 발명은 피펫을 이용한 세포 조작에 있어서, 침습시 해당 세포의 원형질막 등의 경계 부분을 투과할 때의 힘의 크기 등을 사전에 실험 등을 통하여 측정하고 데이터화 한 뒤, 세포 투과시 해당 세포로부터의 역각 정보를 시각 정보와 함께 실시간으로 피드백 받고, 실시간으로 피드백 되는 상기 역각 정보를 수치화한후 사전에 실험을 통해 얻은 역각 정보의 데이터와 비교하면서 세포 조작을 수행함으로써 이전 기술에서와 같이 시각 정보만에 의존하여 수행되는 세포 조작 작업에서 발생하는 세포의 변형 또는 파괴 등을 최소화 하고자 한다.
- <18> 나아가, 상기 세포 조작 작업을 조작자가 직접 수동으로 진행하기 보다는 상기 실시간으로 피드백 되는 역각 정보 및 사전에 측정된 정보를 이용하여 상기 세포 조작의 자동화를 구현하고자 한다.

#### 【발명의 구성 및 작용】

- <19> 본 발명에 의한 스마트 피펫은 상기와 같은 목적을 달성하고자 하는 것으로, 세포 조작을 위해 비전부, 햅틱부, 제어부, 그래픽 사용자 인터페이스 및 홀딩 피펫과 함께 마이크로 매니폴레이션 장치를 구성하는 피펫에 있어서, 상기 홀딩 피펫에 의해 위치가 고정된 상기 세포의 배향을 변경시키는 배향 조절부 및 상기 세포 조작시 상기 세포와 상기 스마트 피펫 간에 발생하는 역각 정보를 얻는 센서부를 포함하는 것을 특징으로 한다.



- <20> 바람직하게는, 상기 배향 조절부는 상기 마이크로 매니플레이션 장치와 동일한 자유도를 가지며, 상기 세포의 배향을 변경시킬 수 있다. 또한, 상기 배향 조절부는 생체에 적합한 소재로서 폴리머가 바람직하며, 가장 바람직한 폴리머는 PDMS(Polydimethylsiloxane)이다.
- <21> 바람직하게는, 상기 배향 조절부는 피펫의 팁으로부터 적어도 상기 세포의 투과(penetration)에 방해되지 않을 만큼 떨어져서 위치하며, 상기 세포와의 기계적 마찰력을 이용하여 상기 세포의 배향을 변경시킨다.
- <22> 바람직하게는, 상기 배향 조절부는 상기 홀딩 피펫에 의해 상기 세포를 잡는 힘이 약화된 상태에서 상기 세포의 배향을 변경시키며, 상기 세포의 조작이 완료된 후에는 상기 홀딩 피펫에 의해 다시 그 위치가 고정된다.
- <23> 바람직하게는, 상기 스마트 피펫을 미세 조작하기 위한 미세 구동부를 더 포함한다. 상기 미세 구동부는 상기 그래픽 사용자 인터페이스를 이용하여 임팩트 구동한다.
- <24> 바람직하게는, 상기 센서부는 상기 역각 정보를 실시간으로 상기 햅틱부로 전달한다. 또한, 바람직하게는, 상기 센서부를 통해 전달되는 상기 역각 정보는 수치화되어 상기 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 실시간으로 조작자에게 전달된다.
- <25> 바람직하게는, 상기 센서부는 캔틸레버(cantilever) 타입의 압전 폴리머 센서이며, 가장 바람직한 압전 폴리머는 PVDF(Polyvinylidene Fluoride) 필름이다.
- <26> 다르게는, 본 발명은 센서부를 구비한 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법에 있어서, 세포 조작 중 센서부를 통해 얻은 역각 정보를 수치화하는 단계(a); 상기 단계(a)에서 수치화된 상기 역각 정보를 그래픽 사용자 인터페이스로 전달하는 단계(b); 및 상기 단계(b)에서 전달된

역각 정보를 바탕으로 세포 조작을 수행하는 단계(c)를 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법에 관한 것이다.

- <27> 바람직하게는, 상기 단계(a)에서 수치화되는 역각 정보는 압전 센서에 의하여 측정되어 수치화되며, 상기 단계(b)는 역각 정보를 실시간으로 전달한다. 즉, 세포 조작시 발생하는 힘이 압전 센서에 의해 측정되며, 상기 측정된 결과는 컴퓨터 모니터 등을 통해 제공된다.
- <28> 바람직하게는, 상기 단계(c)는 상기 수치화된 역각 정보와 사전에 실험을 통하여 얻은 데이터를 비교하는 단계(d); 및 상기 단계(d)에서의 비교 결과에 따라 세포 조작을 수행하는 단계(e)를 포함한다.
- <29> 바람직하게 상기 단계(e)는, 상기 단계(d)에서의 비교 결과, 상기 스마트 피펫의 팁이 상기 세포의 어느 층에 위치하고 있는 지에 대한 정보를 얻는 단계이다. 즉, 현재 조작중인 세포와 동일한 세포에 대하여 실험을 통하여 사전에 얻은 데이터에서 제1 층을 투과할 때 측정된 힘의 크기가 제1 범위 내에 속하고, 제2 층을 투과할 때 측정된 힘의 크기가 제2 범위 내에 속하는 경우, 상기 단계(d)를 통하여 수치화된 역각 정보가 상기 범위 중 어느 범위에 속하는 지를 비교 판단함으로써, 어느 층을 투과하고 있는 지 판단할 수 있다.
- <30> 다르게는, 본 발명은 스마트 피펫을 이용한 미세 조작시 상기 스마트 피펫과 세포 간에 발생하는 감각 정보를 얻는 감각 정보 수신부 및 상기 감각 정보 수신부로부터 역각 정보를 전달받아 수치화하는 계측부를 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템에 관한 것이다.
- <31> 바람직하게는, 상기 감각 정보 수신부는 상기 스마트 피펫과 상기 세포의 시각 정보를 얻는 비전부 및 상기 스마트 피펫과 상기 세포 간의 역각 정보를 얻는 햅틱부를 포함한다.

- <32> 바람직하게는, 상기 계측부는 수치화시킨 역각 정보를 그래픽 사용자 인터페이스를 이용하여 나타내며, 상기 역각 정보를 전압의 크기로 나타낸다.
- <33> 또한, 바람직하게는 상기 계측부에서 수치화된 역각 정보를 바탕으로 상기 스마트 피펫의 동작을 제어하는 제어부를 더 포함하는 데, 상기 제어부는 상기 스마트 피펫의 위치, 동작 속도 및 동작에 소요되는 힘의 크기 등을 제어한다.
- <34> 이하, 첨부한 도면을 중심으로 본 발명에 대해 상세히 설명하고자 한다.
- <35> 도 1a 및 도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 배향 변경의 개념도이다. 도 1a는 상기 스마트 피펫의 배향 조절부(1)가 상기 세포(4)의 배향을 변경시키기 위하여 상기 세포(4)에 직접 접촉하고 있는 모습을 도시한 것으로 상기 스마트 피펫의 좌측하단이 상기 스마트 피펫의 팁 부분이 되며, 상기 스마트 피펫을 피펫의 축 방향(도면의 화살표 방향)으로 동작시킨다. 도 1b는 도 1a에서와 같이 상기 스마트 피펫을 이동시킨 경우 상기 세포(4)의 배향이 변경된 모습을 도시하고 있다. 상기 스마트 피펫에 의한 상기 세포(4)의 배향 변경은 도 1a 및 도 1b에서 도시하고 있는 방향에 한정되지 않으며, 상기 스마트 피펫의 동작 방향 및 상기 세포와의 접촉 부위를 변경시킴으로써 상기 세포의 배향 또한 변경될 수 있다.
- <36> 도 1a에서 도시하고 있는 바와 같이, 극체(3)와 세포핵(2)을 갖는 특정 세포(4)로부터 세포핵(2)에 대한 조작을 하고자 하는 경우에 있어서, 세포 조작을 위한 스마트 피펫의 팁이 세포핵(2)과 인접한 위치에 있지 않고 극체(3)와 인접해 있어서 스마트 피펫의 진행 방향 내에 상기 세포핵(2) 대신 상기 극체(3)가 가로막고 있다면, 상기 세포(4)의 배향을 변경시키거나 상기 세포(4)를 조작하기 위한 스마트 피펫의 위치를 변경할 필요가 있다. 이 때, 상기 조작 대상이 되는 세포(4)를 홀딩 피펫(도시되지 않음)으로 그대로 고정시킨 상태에서, 상기 스마트 피펫만을 상기 조작에 적합한 위치로 이동시킨다면 스마트 피펫의 위치를 재설정하고 변경하는데 대

한 번거로움은 별개로 하더라도 상기 세포에 대한 투과시 가해지는 힘의 방향과 상기 홀딩 피펫에 의해 지지되는 힘의 방향의 불균형으로 인해 조작 대상 세포에 대한 찌그러짐 등의 변형이 일어날 확률은 높아질 수 밖에 없다.

<37> 상기와 같은 이유로 인하여, 조작 대상이 되는 세포의 배향을 변경시킬 필요가 있는데, 도 1a 및 도 1b에서 도시하고 있는 바와 같이 배향 조절부(1)와 상기 세포(4)의 기계적 마찰을 통해 상기 세포(4)의 배향을 변경시킨다. 이 경우, 상기 배향 조절부(1)는 상기 세포(4)와 접촉한 상태에서도 상기 세포(4)에는 악영향을 미치지 않아야 하므로 생체에 적합한 소재가 바람직하며, 상기 세포(4)의 표면과의 기계적 마찰력을 이용하므로 부드러운 표면 보다는 거친 표면이 더 바람직하다. 상기 기계적 마찰은 상기 배향 조절부(1)의 거친 표면과 상기 세포(4)의 표면이 톱니바퀴가 맞물리듯 작용하여 발생된다. 또한, 상기 세포(4)의 배향을 변경시키는 작업이 진행되는 동안에는 상기 홀딩 피펫이 상기 세포(4)를 고정하고 있는 힘은 감소되며, 상기 세포는 상기 홀딩 피펫으로부터 어느 정도 자유로운 상태에서 배향이 변경된다. 배향 변경이 완료된 세포(4)는 다시 상기 홀딩 피펫에 의해 고정된다.

<38> 상기 배향 조절부(1)는 PDMS(Polydimethylsiloxane)와 같이 생체에 적합하면서도 적당한 정도로 거친 표면을 갖는 폴리머에 의해 구현될 수 있다. 상기 도 1a 및 도 1b에 도시된 스마트 피펫의 배향 조절부는 피펫의 팁 가까운 부분에 폴리머를 코팅함으로써 구현되는데, 상기 배향 조절부는 피펫의 팁 부분으로부터 일정 길이(예를 들어, 통상적 세포의 반지름에 해당하는 거리) 이상 만큼 떨어져 위치하는 것이 바람직하다. 이는 상기 배향 조절부가 피펫의 팁 부분에 너무 가까이 위치한 경우에, 인젝션 등의 세포 조작을 수행함에 있어서 상기 배향 조절부에 의해 특정 깊이 이상 세포 내부로 투과할 수 없거나 특정 깊이 이상 투과된다고 하더라도 해당 세포가 찌그러지는 등의 변형이 일어날 수 있기 때문이다.

- <39> 또한, 상기 세포를 조작하는 마이크로 매니플레이션 장치가 갖는 자유도와 같은 자유도를 상기 스마트 피펫 및 상기 배향 조절부(1)가 가지므로, 상기 배향 조절부(1)는 상기 세포(4)의 배향을 X축, Y축 및 Z축 방향에 걸쳐 자유자재로 변경시킬 수 있다. 이 경우, 상기 배향 조절부(1)의 형태는 특정 형태에 한정되지 않고 원통형, 구형 또는 직육면체형 등 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 상기 세포(4)의 방향을 변경함에 있어서 그 형태에 구애되지 않는다.
- <40> 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫의 배향 조절부를 도시한 것으로, 도 2a는 피펫이 구부러진 형태인 경우 상기 피펫의 하단부에 배향 조절부를 구현한 형태를 도시한 것이고, 도 2b는 피펫이 구부러진 형태인 경우 상기 피펫의 상단부에 배향 조절부가 구현된 형태를 나타내며, 도 2c는 일반적인 피펫의 팁 부분에 배향 조절부를 구현한 형태를 나타낸 것이다.
- <41> 상기 피펫의 배향 조절부의 위치는 바람직하게는, 상기 피펫에 의한 인젝션 수행시 상기 세포와 직접적으로 접촉하지 않을 정도의 위치에 구현된다. 또한, 상기 도 2에서 도시하고 있는 배향 조절부는 모두 구형이지만, 배향 조절부의 형태가 구형이어야만 하는 것은 아니다.
- <42> 도 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f 및 3g는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용하여 세포의 배향을 변경시키는 과정 및 세포 내부로 인젝션 작업을 수행하는 과정을 나타낸 것이다.
- <43> 도 3a, 3b 및 3c는 스마트 피펫에 구현된 배향 조절부(35)를 이용하여 세포의 배향을 변경시키는 과정을 나타낸 것이다. 홀딩 피펫(34)에 의해 위치가 고정되어 있는 세포에 대해, 상기 배향 조절부(35)를 상기세포에 접촉시키며 움직임에 따라 상기 세포의 배향이 시계방향으로 회전함을 나타내고 있다.

- <44> 도 3d, 3e, 3f 및 3g는 제브라피쉬(zebrafish)의 난자 세포를 이용하여 상기 배향 조절부(35)가 구현되어 있는 스마트 피펫(이하, 도3d 내지 도 3g에서는 인젝션 피펫)을 인젝션하는 과정을 도시하고 있다.
- <45> 도 3d는 배향 조절부(도시되지 않음)에 의해 상기 세포의 배향을 변경시킨 상태에서, 상기 인젝션 피펫(33)을 홀딩 피펫(34)에 의해 고정된 상기 난자세포의 세포막(chorion)(31)으로 접근시키는 과정을 도시하고 있으며, 도 3e는 상기 인젝션 피펫(33)이 세포막(31)을 뚫고 깊이 투과하는 과정을 도시하고 있다. 도 3f는 상기 인젝션 피펫(33)이 핵막(nuclear membrane)(32)에 접촉하여 상기 핵막(32)을 뚫기 시작하는 시점을 도시하고 있으며, 도 3g는 상기 인젝션 피펫(33)이 핵막(32)을 깊이 뚫는 모습을 도시하고 있으며, 도 3g의 우측에는 상기 인젝션 피펫(33)상에 타원형으로 형성되어 있는 배향 조절부(35)가 도시되어 있다.
- <46> 또한, 본 발명의 다른 실시예로서 쥐의 배아(embryo) 세포를 대상으로 인젝션 실험을 수행하는 경우에 상기 스마트 피펫을 이용함으로써, 상기 세포의 투명대(zona pellucida), 원형질막(cytoplasmic membrane), 원형질(cytoplasm) 및 핵막(nuclear envelop)을 차례로 투과함에 따른 실시간 힘 측정 및 햅틱 피드백이 가능하다. 따라서, 상기 스마트 피펫의 팁이 각 부분을 투과할 때의 정확한 시점 및 힘의 크기를 알 수 있어서 인젝션 수행시 발생할 수 있는 세포의 물리적인 피해를 줄일 수 있으므로, 발생 성공률을 높일 수 있다.
- <47> 종래에는 피펫의 진행 정도를 시각 정보에만 의존하며, 어느 정도의 힘을 가하는 경우 조작 대상 세포의 파괴를 최소화하며 원형질막을 뚫을 수 있는지를 순전히 조작자의 경험에 의존하였으므로 세포 조작의 안정성이 그리 높지 않았다. 반면에, 본 발명에 의한 스마트 피펫은 세포 조작시 상기 세포로부터 발생하는 역각 정보를 얻는 센서부를 두어 상기 세포에 대한 시각 정보 및 상기 센서부를 통해 얻는 역각 정보를 이용하여 상기 세포의 파괴를 최소화하며 세포 조

작을 수행함으로써 세포 조작의 안정성이 높다. 이 때, 상기 스마트 피펫의 센서부를 통해 피드백 되는 역각 정보를 이용하여 스마트 피펫의 팁이 상기 세포의 어느 부분을 투과하고 있는지를 알 수 있게 되는데, 이는 사전에 수 차례의 실험을 통하여 상기 세포의 각 부분을 투과할 때 소요되는 힘의 크기 등의 정보를 얻어 데이터화 한 뒤, 실제 조작시 피드백 되는 역각 정보를 수치화하여 사전에 얻은 데이터와 비교함으로써 알 수 있게 된다. 이로써, 본 발명에 의한 스마트 피펫을 이용한 세포 조작은 더욱 안정성을 갖게 된다.

<48> 상기 센서부는 예를 들어, PVDF(Polyvinylidene fluoride) 필름으로 불리는 압전 폴리머 필름이 사용될 수 있는데, 기계적인 변형력이 작용하면 전기적인 출력신호가 발생하는 압전 원리를 이용한 것이다. 상기 PVDF 필름으로 센서부를 구현하는 경우, 센서로서 선형성이 좋고 넓은 대역폭을 지니며, 신호 대 잡음비가 높아 신호의 신뢰성이 높고, 폴리머 재질이므로 가볍고 유연한 구조를 갖는다. 또한, 상기 센서부는 화학적/기계적으로 안정하며, 생체에 적합하므로 생체 세포 조작력 센서로 적합하다.

<49> 도 4는 본 발명에 의한 스마트 피펫의 제 1 구현예를 나타낸 것이다.

<50> 상기 스마트 피펫은 모세(capillary) 홀더(41), 팁 홀더(42), 멤브레인 평면(43), PVDF센서(44) 및 피펫(45)이 순서대로 결합된 형태이며, 팁 부분에는 폴리머가 코팅된 형태의 배향 조절부(46)를 구비하고 있다.

<51> 상기 스마트 피펫을 이용하여 세포 조작, 예를 들어 세포 인젝션을 수행하는 경우 상기 배향 조절부(46)를 이용하여 상기 세포의 배향을 변경시킨 후, 상기 세포를 투과하는 작업을 수행하는 데, 이 경우 상기 PVDF센서(44)에 의해 감지된 힘의 크기는 상기 PVDF센서(44)와 연결된 햅틱 장치(도시되지 않음)를 통해 세포 조작자에게 전달된다. 상기 감지된 힘의 크기는 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 수치화되어 상기 세포 조작자에게 제공되고, 상기 세포 조작자는 상

기 힘의 크기에 따라 세포 인젝션을 수행함으로써, 인젝션 수행시에 발생할 수 있는 변형을 최소화하고 상기 세포에 가해질 수 있는 피해를 줄일 수 있다. 또한, 액츄에이터가 장착되는 경우에는 상기 스마트 피펫의 미세 구동 및 임팩트 구동이 가능하게 되어 더욱 안정적으로 세포 조작을 수행한다.

<52> 도 5는 본 발명에 의한 스마트 피펫의 제 2 구현예를 나타낸 것이다.

<53> 상기 스마트 피펫은 도 5에서 도시하고 있는 바와 같이, 커넥팅 로드(51), 클램핑 구조물(52), 압전 액츄에이터(53) 및 피펫(54)이 순서대로 결합한 형태로서, 피펫의 팁 부분에는 폴리머가 코팅되어 배향 조절부(55)의 역할을 한다. 상기 스마트 피펫에서는 상기 압전 액츄에이터(53)의 양면 중 상기 피펫과 연결된 면에 PVDF센서가 부착되어 있으며, 상기PVDF센서는 파릴렌(parylene)이 코팅되어 있어서 전기적/기계적 진동에 대한 절연층을 형성함과 동시에 생체 적합성의 이점을 갖는다. 또한, 상기 파릴렌 코팅 층은 상기 PVDF센서의 열에 의한 전기 발생 특성인 초전기성(pyroelectric)을 보장할 수 있는 단열층으로 작용한다.

<54> 상기 스마트 피펫의 압전 액츄에이터(53)는 구동부 및 센서부의 역할을 동시에 수행하게 되고, 세포 조작을 수행하면서 실시간으로 얻는 역각 정보를 이용하여 피펫의 팁이 어느 부분을 투과하고 있는지 파악할 수 있다. 상기 역각 정보는 수치화될 수 있으며, 상기 수치화된 실시간으로 피드백 되는 역각 정보를 사전에 실험을 통하여 데이터화 한 상기 세포의 경계막 투과시 발생하는 역각 정보와 비교함으로써 적절한 시점에 적절한 힘의 크기로 임팩트 구동을 수행하게 된다. 다르게는, 조작 대상 세포의 근처까지 시각 정보 및 역각 정보를 이용하여 조작자의 조작에 의해 피펫을 이동시키고, 대상 세포내의 대상 층을 투과시에는 그래픽 사용자 인터페이스를 통한 제어 명령을 전달하여 임팩트 구동함으로써, 적절한 힘의 크기로 짧은 시간 내에 대상 세포를 투과하는 효과가 있어 조작 대상이 되는 세포의 물리적 피해를 최소화할 수 있다.



- <55> 상기 도4 및 도 5에서 도시하고 있는 스마트 피펫의 팁 부분에 구현된 배향 조절부의 위치는 도 2a, 2b 및 2c에 도시하고 있는 바와 같이 다양하게 변화할 수 있으며, 상기 스마트 피펫은 유압식 또는 공압식으로 구동된다.
- <56> 도 6은 PVDF센서가 구비된 압전 액츄에이터에 가해지는 기계적 로드(load)에 대한 PVDF센서의 응답을 측정하기 위한 시스템을 나타낸 것이다.
- <57> 상기 측정 시스템은 PVDF센서(61), 압전 액츄에이터(62), 로드 셀(63), 전하 증폭기(64), DAQ보드(65), 전력 증폭기(66) 및 신호 발생기(67)를 포함하도록 구성된다. 상기 신호 발생기(67)을 통해 발생된 신호는 상기 전력 증폭기(66)에 의해 증폭되어 상기 압전 액츄에이터(62)를 구동시킨다. 상기 압전 액츄에이터(62)가 기계적 로드를 받으면, 상기 기계적 로드를 전압의 형태로 출력하는데, 상기 기계적 로드는 상기 로드 셀(63)을 통해 측정됨과 동시에 상기 PVDF센서(61)에 연결되어 있는 상기 전하 증폭기(64)로 전하를 출력한다. 상기 PVDF센서(61)로부터 출력된 전하는 상기 전하 증폭기(64)에서 증폭되고, 저주파 대역 필터를 사용하여 증폭된 신호의 노이즈를 제거하도록 신호처리된다.
- <58> 상기 측정 시스템에서 상기 전하 증폭기(64)를 거친 출력전압과 상기 로드 셀(63)을 통해 출력된 전압이 상기 DAQ(Data Acquisition) 보드(65)를 통해 측정되고, 그 결과 기계적 로드가 증가하는 경우 상기 PVDF센서(61)에서 출력되는 전압의 크기 또한 선형적으로 증가함을 알 수 있다.
- <59> 상기 PVDF센서(61)는 예를 들어, 캔틸레버(cantilever) 타입으로 설계될 수 있으며, 캔틸레버 타입의 PVDF센서는 설계에 따라 측정범위와 해상도 성능이 달라지게 되어, 측정대상 세포에 물리적 특성에 적합한 센서 설계를 할 수 있다는 장점이 있다.

- <60> 예를 들어,  $2 \times 6 \text{ mm}$  (두께:  $44 \mu\text{m}$ ) 크기의 PVDF 센서를 캔틸레버 설계한 경우,  $0.0395 \text{ mN/mV}$ 의 민감도를 얻었으며, 약  $40 \mu\text{N}$  정도의 해상도를 가진다.
- <61> 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법의 흐름도이다.
- <62> 스마트 피펫을 이용하여 수행되는 세포 조작에 있어서, 먼저 대상 세포의 위치를 홀딩 피펫을 이용하여 고정시키고(S101), 상기 세포를 세포 조작에 적합하도록 세포의 배향을 변경시킨다(S102). 상기 단계 S102에서의 세포 배향 조작은 상기 스마트 피펫의 팁 부분에 구현된 배향 조절부를 상기 세포에 접촉시킴으로써 이루어지는데, 상기 배향 조절부는 폴리머와 같은 생체에 적합하면서도 적당히 거친 표면을 갖는 소재가 바람직하며, 홀딩 피펫에 의해 상기 세포를 고정시키는 힘은 세포 배향 변경 조작이 이루어지는 동안 약화된다. 상기 세포 배향 변경 조작 후, 상기 세포를 마이크로 카메라, 광학 현미경 등으로 관찰하면서 상기 세포의 배향이 원하는 배향인지 여부를 판단하며(S103), 원하는 배향대로 변경되지 않은 경우에는 상기 세포의 배향을 다시 변경하는 조작을 한다(S102). 한편, 상기 세포에 대한 배향 변경이 원하는 대로 완료되면, 스마트 피펫을 이용하여 상기 세포에 대한 인젝션을 수행한다(S104). 상기 스마트 피펫을 이용한 세포 인젝션 수행 중 발생하는 역각 정보는 수치화되며(S105), 상기 수치화된 역각 정보는 그래픽 사용자 인터페이스로 전달된다(S106). 상기 그래픽 사용자 인터페이스로 전달된 역각 정보를 이용하여 세포 조작을 수행하는데(S107), 상기 역각 정보를 바탕으로 수행되는 세포 조작은 상기 수치화되어 그래픽 사용자 인터페이스로 전달된 역각 정보를 사전에 실험을 통하여 얻은 데이터와 비교한 후(S108), 비교 결과에 따라 세포 조작을 수행하는 방식으로 진행된다(S109).
- <63> 배향이 완료된 후 세포 인젝션을 수행하는 경우를 예로 들면, 현재 조작중인 세포와 동일한 세포에 대하여 실험을 통하여 사전에 얻은 데이터에서 제1 층(예를 들어, 세포막)을 투과할 때

측정된 힘의 크기가 제1 범위 내에 속하고, 제2 층(예를 들어, 원형질막)을 투과할 때 측정된 힘의 크기가 제2 범위 내에 속하는 경우, 상기 수치화된 역각 정보가 상기 범위 중 어느 범위에 속하는지를 비교 판단함으로써, 어느 층을 투과하고 있는지를 판단할 수 있고, 상기 비교결과에 따라 상기 스마트 피펫에 가해지는 힘을 더 증가시키거나 상기 스마트 피펫의 임팩트 구동을 결정하는 등의 방식으로 세포 조작을 수행한다. 바람직하게는, 상기 수치화된 역각 정보와 사전에 얻은 상기 데이터의 단위는 같다.

<64> 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템을 나타낸 것이다. 도 8에서 도시하고 있는 본 발명의 일 실시예에 따른 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템은 크게 햅틱부(81), 계측 및 제어 모듈(84), 마이크로 매니퓰레이터 모듈(87), 비전부(88) 및 조작자(89)로 구성된다. 상기 계측 및 제어 모듈(84)은 계측부(82) 및 제어부(83)를 포함하도록 구성되며, 상기 마이크로 매니퓰레이터 모듈(87)은 스마트 피펫(85) 및 매니퓰레이터(86)를 포함하도록 구성된다.

<65> 스마트 피펫을 이용하여 세포 조작을 수행하는 경우, 감각 정보 수신부의 역할을 하는 상기 비전부(88) 및 상기 햅틱부(81)로 세포 조작 수행시 발생하는 시각 정보 및 역각 정보가 전달된다. 상기 스마트 피펫에 대한 시각 정보는 광학 현미경, 마이크로 카메라 등과 같은 장치를 통해 캡처링되어 상기 비전부(88)로 전달되며 전달된 시각 정보는 조작자(89)에게 컴퓨터 모니터 등의 수단을 통하여 수행 상황을 파악할 수 있도록 제공된다.

<66> 한편, 상기 스마트 피펫에 의한 세포 조작 수행시 발생하는 역각 정보는 상기 계측 및 제어 모듈(84)로 전달되는데, 상기 역각 정보는 상기 계측 및 제어 모듈(84)을 구성하고 있는 계측부(82)에 의해 수치화된다. 이 때, 역각 정보는 수치화되어 그래픽 사용자 인터페이스로 전달됨과 동시에 상기 햅틱부(81)로 전달되어, 상기 조작자(89)가 상기 햅틱부(81)로 전달되는 역각

정보를 직접 느끼면서도 객관적으로 역각 정보의 크기를 감지할 수 있도록 한다. 이는 도6에서 도시한 바와 같이, PVDF센서가 구비된 압전 액츄에이터에 가해지는 기계적 로드(load)에 대한 PVDF센서의 응답을 측정한 결과, 기계적 로드가 증가함에 따라 PVDF센서의 응답이 선형적으로 증가한다는 점을 이용한 것인데, 상기 역각 정보의 크기는 상기 PVDF센서의 응답과 마찬가지로 전압의 형태로 표현될 수 있다.

<67> 또한, 사전에 수 차례의 실험을 통해 세포의 각 층을 투과할 때의 역각 정보의 크기를 압전 센서 등을 이용하여 측정하고, 측정된 수치를 데이터화하여 조작자(89)가 세포 조작 수행시 상기 햅틱부(81)로부터 받는 역각 정보의 크기와 비교하게 되는데, 상기 비교를 통해 상기 조작자가 받는 역각 정보의 크기가 어느 정도인지 감지하여 현재 세포 조작이 어느 층에서 수행되고 있는 지를 시각 정보와 더불어 판단할 수 있어서 시각 정보만을 이용하는 경우보다 더 정확한 판단을 할 수 있도록 해준다.

<68> 즉, 사전에 만들어진 상기 데이터는 세포 조작 수행의 표준과 같은 역할을 수행하여, 제어부(83)는 수치화된 역각 정보와 상기 데이터를 비교하고, 그 결과에 따라 스마트 피펫의 구동에 관한 판단 예를 들어, 상기 스마트 피펫을 임팩트 구동할 것인지 여부, 어느 시점에 임팩트 구동할 것인지 여부 등에 대한 판단을 하고, 상기 햅틱부로부터 전달받은 위치 지시 정보를 반영하여 상기 매니퓰레이터의 동작을 제어함으로써 상기 스마트 피펫의 위치, 동작 속도 및 동작에 소요되는 힘의 크기 등을 제어한다.

<69> 또한, 임팩트 구동을 함에 있어서, 상기 판단은 조작자가 느끼는 감각에 의존하기 보다는 수치를 비교함으로써 이루어지기 때문에 수치 비교 프로그램등을 이용하여 자동 제어될 수 있고 궁극적으로는 세포 조작의 자동화를 이룰 수 있다.

<70> 본 발명에 따른 스마트 피펫과 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법 및 그 시스템에 관한 실시예는 상술한 것으로 한정되지 않고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 사람이라면, 본 발명을 여러 가지로 변형 또는 변경하여 실시할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 실시예들의 변경은 본 발명의 기술적 범위를 벗어날 수 없을 것이다.

### 【발명의 효과】

- <71> 세포 조작에 있어서, 세포 조작자의 숙련도에 관계없이 침습하려는 위치를 짧은 시간 내에 쉽고도 정확하게 인지하여 인젝션 할 수 있도록 조작 대상인 세포의 배향을 배향 조절부를 이용하여 변경시킬 수 있으므로 궁극적으로 세포 조작 작업의 자동화가 가능하게 된다.
- <72> 또한, 본 발명에 의한 스마트 피펫은 세포 투과시 비전부를 통하여 얻는 시각 정보 이외에 센서부를 통하여 피드백 되는 역각 정보를 수치화하여 해당 세포에 대한 실험을 통해 사전에 얻은 데이터와 비교함으로써, 상기 피펫에 의한 조작의 진행 경과를 정확하게 파악할 수 있으며, 필요한 시점에서 순간적으로 임팩트 구동함으로써 상기 세포에 대한 물리적 피해를 최소화하며 세포 조작을 수행할 수 있는 장점이 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

세포 조작을 위해 비전부, 햅틱부, 제어부, 그래픽 사용자 인터페이스 및 홀딩 피펫과 함께 마이크로 매니폴레이션 장치를 구성하는 스마트 피펫에 있어서,  
상기 홀딩 피펫에 의해 위치가 고정된 상기 세포의 배향을 변경시키는 배향 조절부 및  
상기 세포 조작시 상기 세포와 상기 스마트 피펫 간에 발생하는 역각 정보를 얻는 센서부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 2】**

제1 항에 있어서,  
상기 배향 조절부는 상기 마이크로 매니폴레이션 장치와 동일한 자유도를 가지며, 상기 세포의 배향을 변경시키는 것을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 3】**

제1 항에 있어서,  
상기 배향 조절부는 생체에 적합한 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 4】**

제1 항에 있어서,  
상기 배향 조절부는 폴리머인 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 5】**

제1 항에 있어서,

상기 배향 조절부는 상기 스마트 피펫의 팁으로부터 적어도 상기 세포의 투과(penetration)에 방해되지 않을 만큼 떨어져서 위치하는 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 6】**

제1 항에 있어서,

상기 배향 조절부는 상기 세포와의 마찰력을 이용하여 배향을 변경시키는 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 7】**

제1 항에 있어서,

상기 배향 조절부는 상기 홀딩 피펫에 의해 상기 세포를 잡는 힘이 약화된 상태에서 상기 세포의 배향을 변경시키는 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 8】**

제1 항에 있어서,

상기 센서부는 상기 역각 정보를 실시간으로 상기 햅틱부로 전달하는 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 9】**

제1 항에 있어서,

상기 센서부는 압전 폴리머 센서인 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.



【청구항 10】

제1 항에 있어서,

상기 센서부는 캔틸레버(cantilever) 타입인 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

【청구항 11】

제2 항에 있어서,

상기 배향 조절부는 상기 세포의 배향을 X축, Y축 및 Z축 방향으로 변경시키는 것을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

【청구항 12】

제4 항에 있어서,

상기 폴리머는 PDMS(Polydimethylsiloxane)인 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

【청구항 13】

제8 항에 있어서,

상기 센서부를 통해 전달되는 상기 역각 정보는 수치화되어 상기 그래픽 사용자 인터페이스를 통해 실시간으로 조작자에게 전달되는 것을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

【청구항 14】

제9 항에 있어서,

상기 압전 폴리머는 PVDF(Polyvinylidene Fluoride) 필름인 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.



**【청구항 15】**

제1 항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 스마트 피펫을 미세 조작하기 위한 미세 구동부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 16】**

제15 항에 있어서,  
상기 미세 구동부는 상기 그래픽 사용자 인터페이스를 이용하여 임팩트 구동하는 것임을 특징으로 하는 세포 조작을 위한 스마트 피펫.

**【청구항 17】**

센서부를 구비한 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법에 있어서,  
세포 조작 중 센서부를 통해 얻은 역각 정보를 수치화하는 단계(a);  
상기 단계(a)에서 수치화된 상기 역각 정보를 그래픽 사용자 인터페이스로 전달하는 단계(b);  
및  
상기 단계(b)에서 전달된 역각 정보를 바탕으로 세포 조작을 수행하는 단계(c)를 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법.

**【청구항 18】**

제17 항에 있어서,  
상기 단계(a)에서 수치화되는 역각 정보는 압전 센서에 의하여 측정되어 수치화되는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법.

**【청구항 19】**

제17 항에 있어서,

상기 단계(b)는 역각 정보를 실시간으로 전달하는 것임을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법.

**【청구항 20】**

제17 항에 있어서, 상기 단계(c)는

상기 수치화된 역각 정보와 사전에 실험을 통하여 얻은 데이터를 비교하는 단계(d); 및  
상기 단계(d)에서의 비교 결과에 따라 세포 조작을 수행하는 단계(e)를 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법.

**【청구항 21】**

제20 항에 있어서,

상기 단계(e)는, 상기 단계(d)에서의 비교 결과, 상기 스마트 피펫의 팁이 상기 세포의 어느 층에 위치하고 있는 지에 대한 정보를 얻는 것임을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 방법.

**【청구항 22】**

스마트피펫을 이용한 미세 조작시 상기 스마트 피펫과 세포 간에 발생하는 감각 정보를 얻는  
감각 정보 수신부; 및

상기 감각 정보 수신부로부터 역각 정보를 전달받아 수치화하는 계측부를 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템.

**【청구항 23】**

제22 항에 있어서,

상기 감각 정보 수신부는 상기 스마트 피펫과 상기 세포의 시각 정보를 얻는 비전부 및 상기 스마트 피펫과 상기 세포 간의 역각 정보를 얻는 햅틱부를 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템.

**【청구항 24】**

제22 항에 있어서,

상기 계측부는 수치화시킨 역각 정보를 그래픽 사용자 인터페이스를 이용하여 나타내는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템.

**【청구항 25】**

제22 항에 있어서,

상기 계측부는 상기 역각 정보를 전압의 크기로 나타내는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템.

**【청구항 26】**

제22 항에 있어서,

상기 계측부에서 수치화된 역각 정보를 바탕으로 상기 스마트 피펫의 동작을 제어하는 제어부를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템.

**【청구항 27】**

제26 항에 있어서,



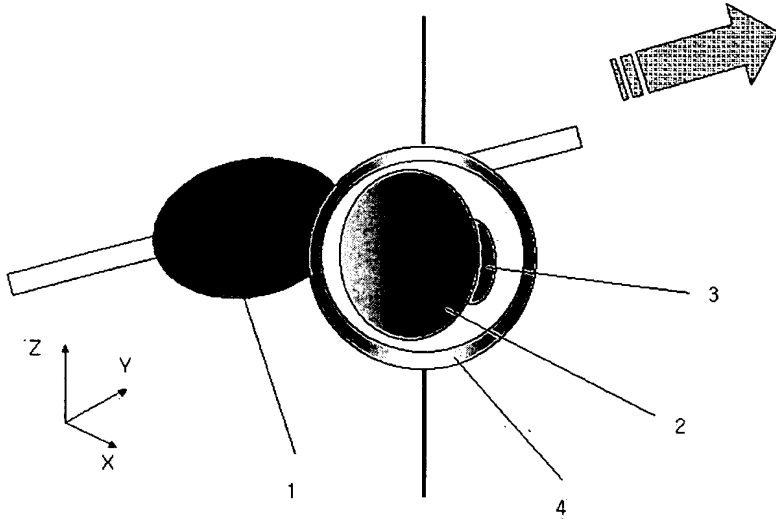
1020030036060

출력 일자: 2004/1/5

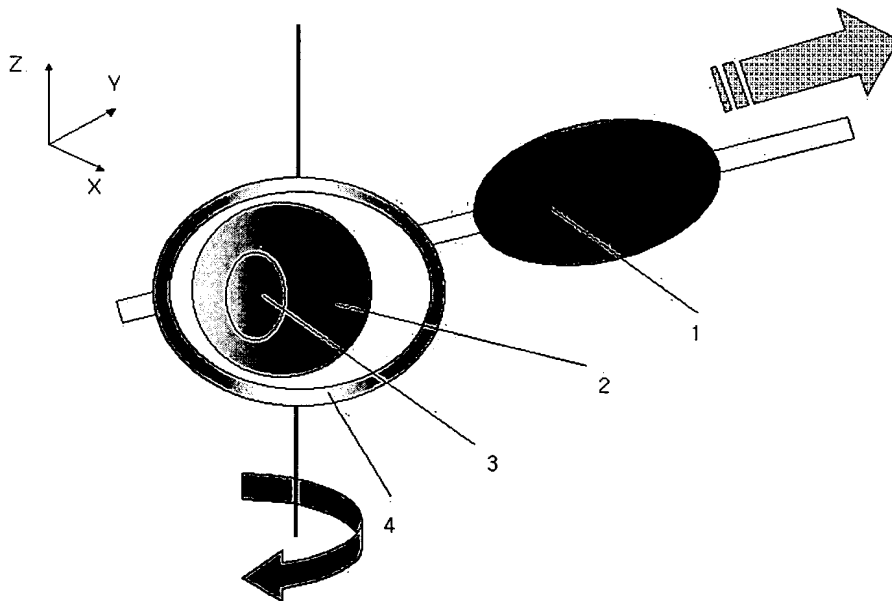
상기 제어부는 세포의 종류에 따라 상기 스마트 피펫의 위치, 동작 속도 및 동작에 소요되는 힘의 크기 등을 제어하는 것을 특징으로 하는 스마트 피펫을 이용한 세포 조작 시스템.

【도면】

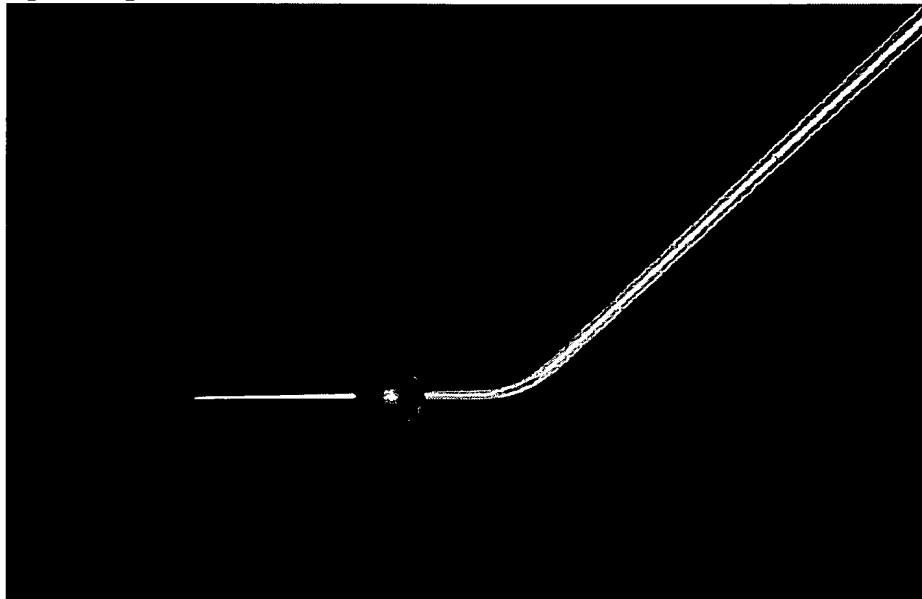
【도 1a】



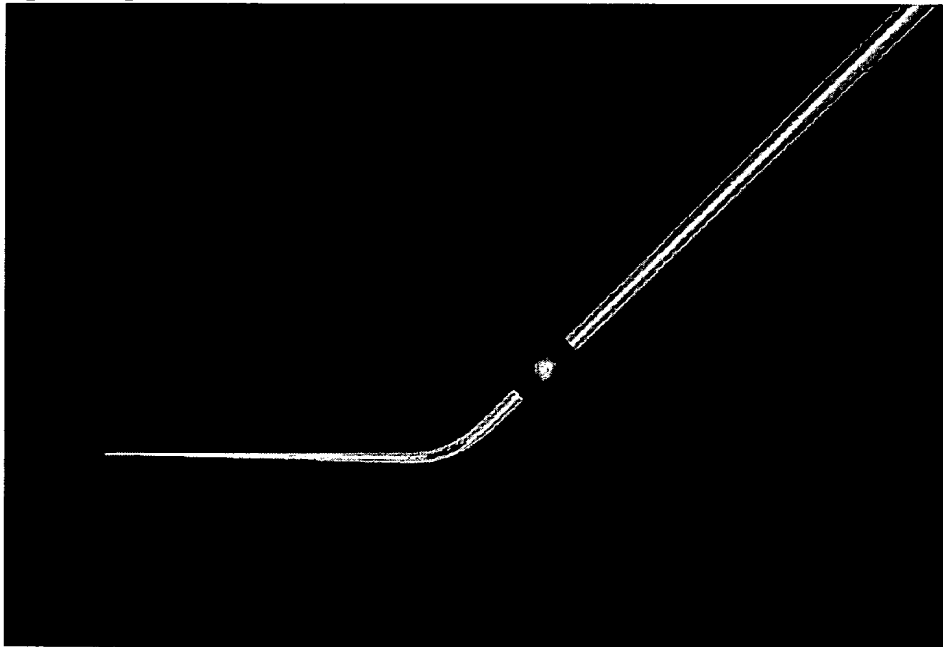
【도 1b】



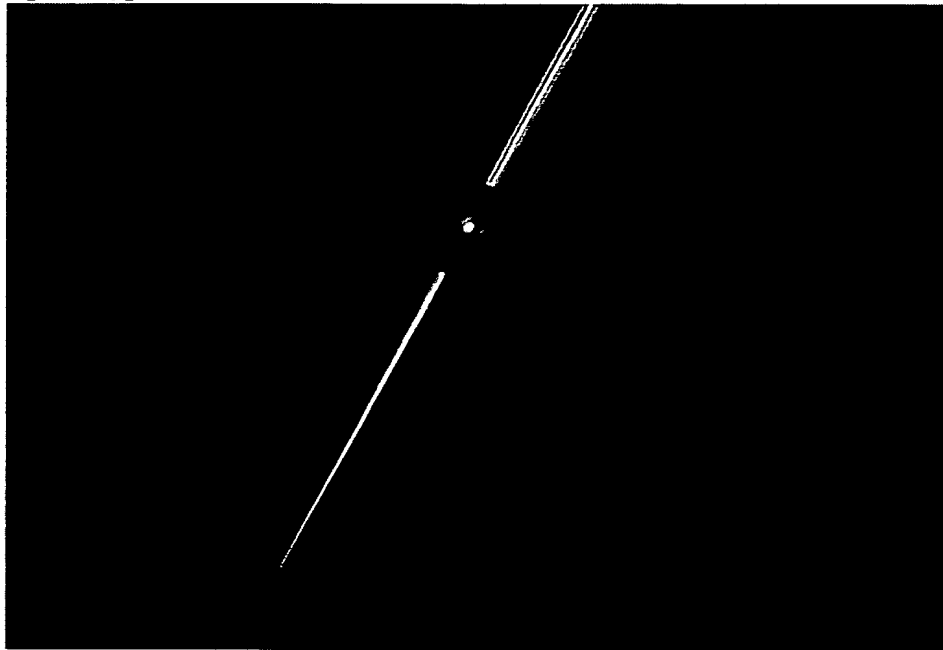
【도 2a】



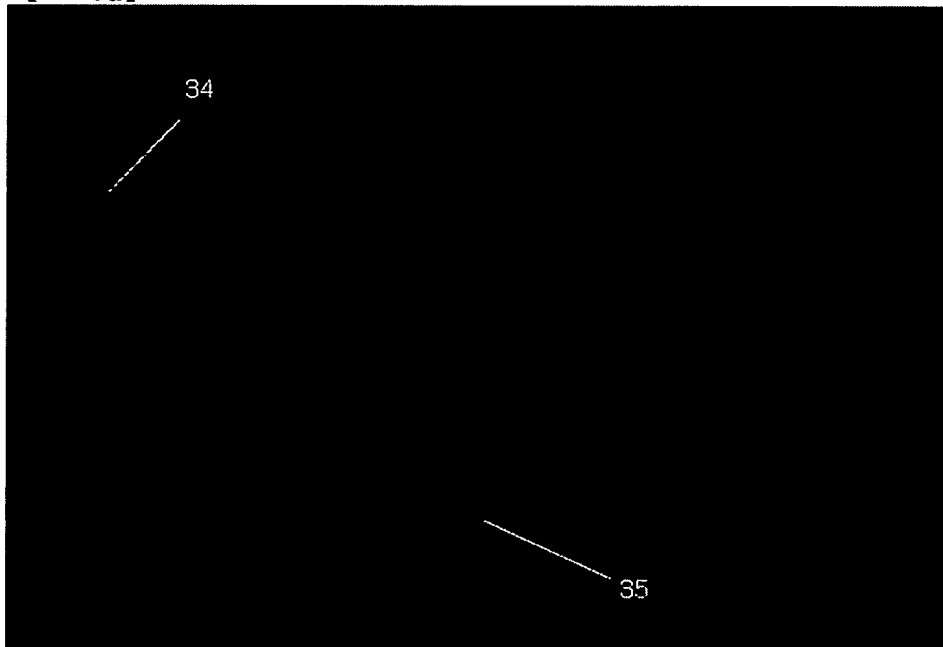
【도 2b】



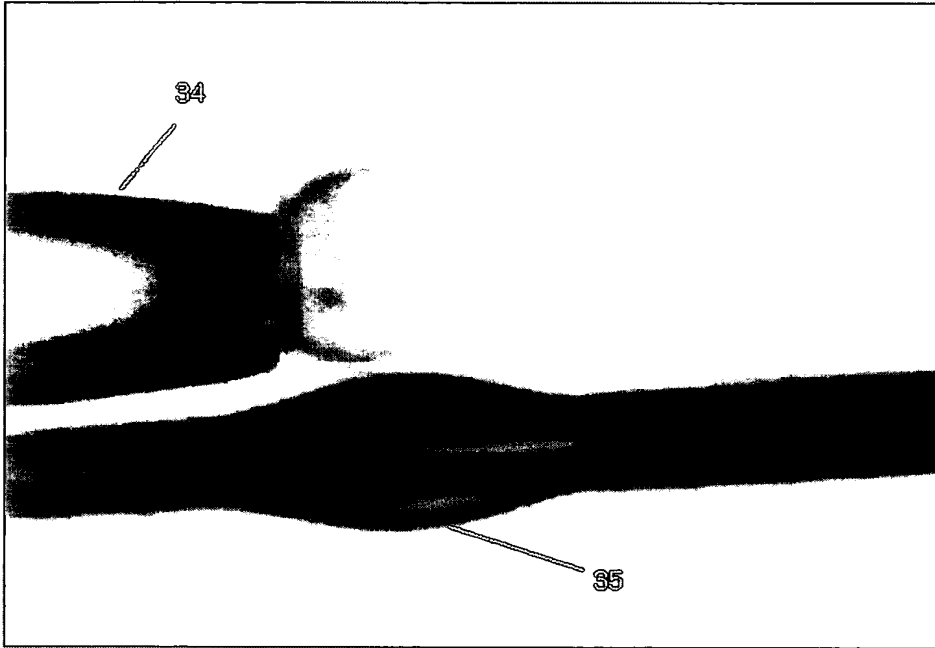
【도 2c】



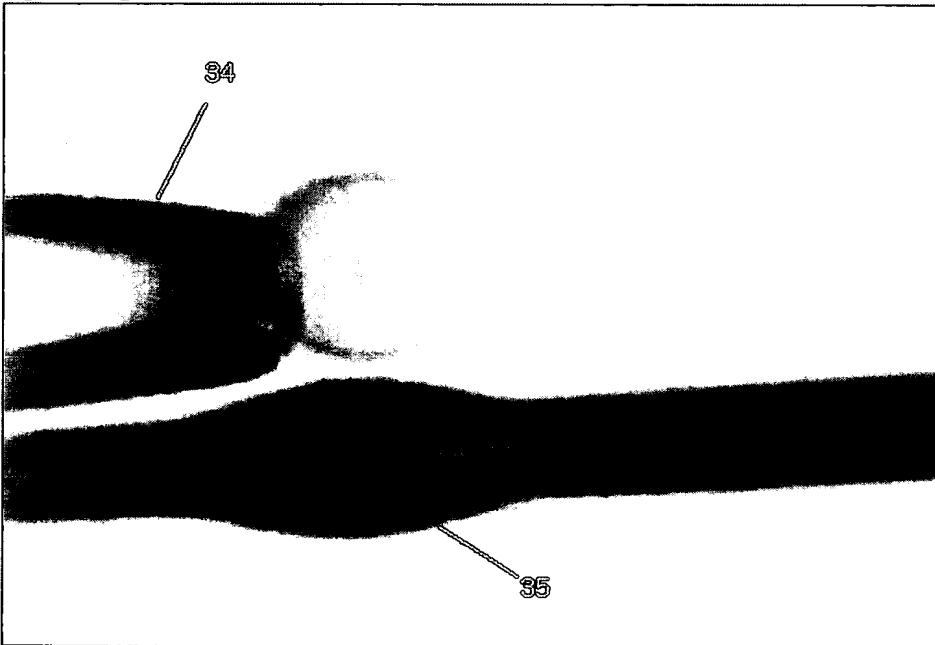
【도 3a】



【도 3b】

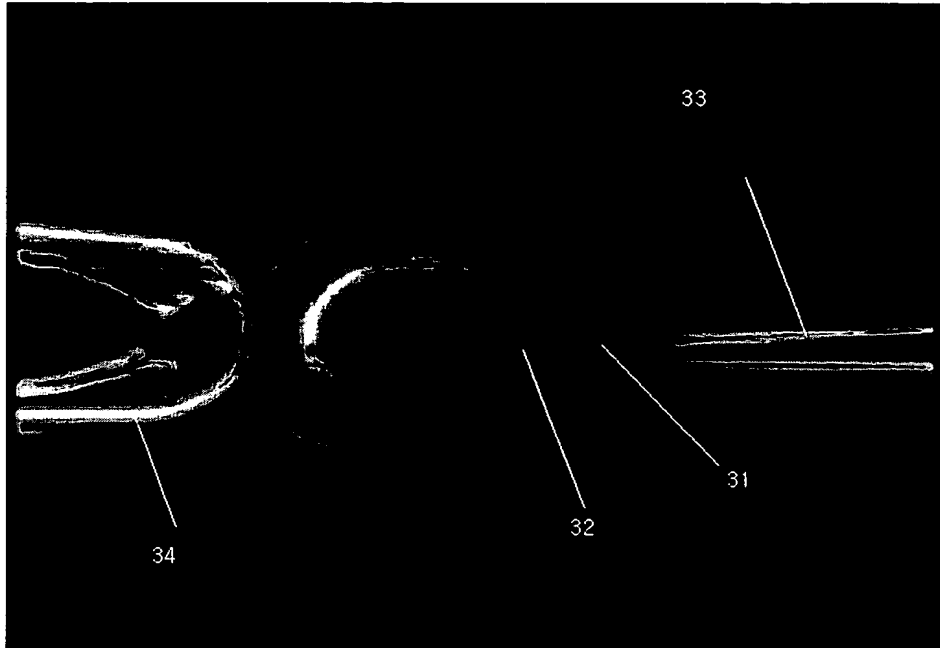


【도 3c】

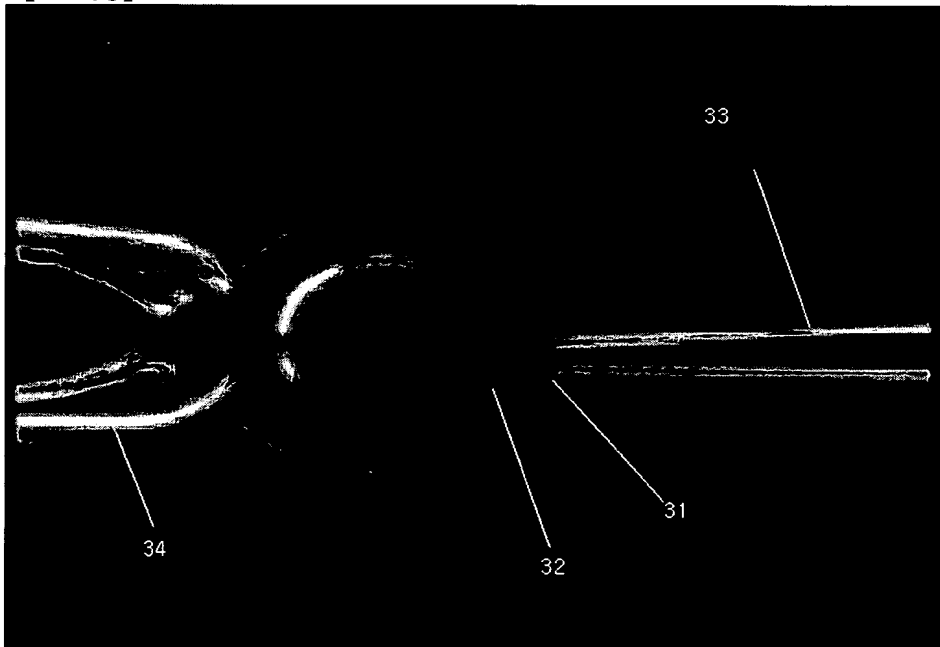




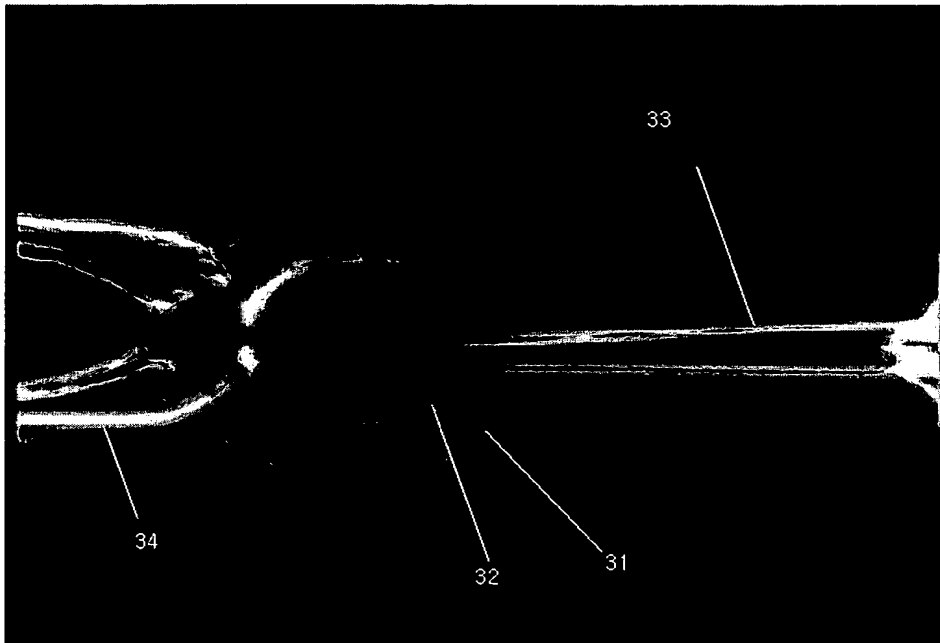
【도 3d】



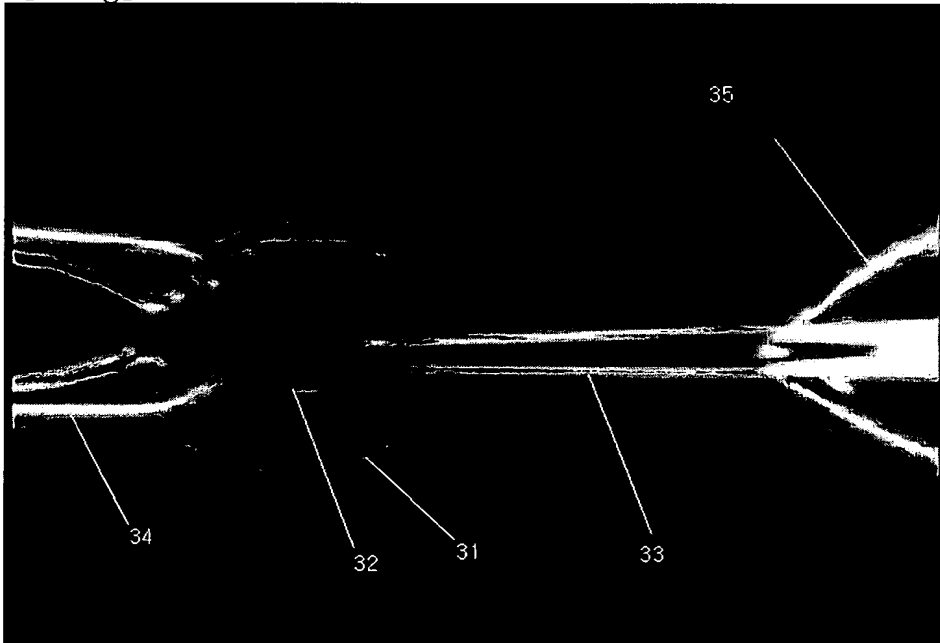
【도 3e】



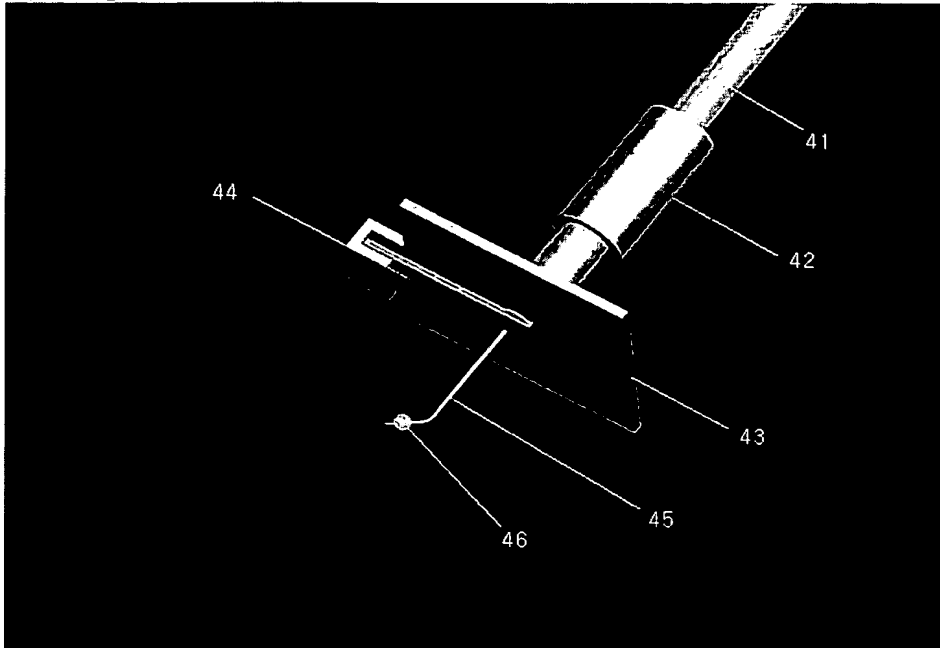
【도 3f】



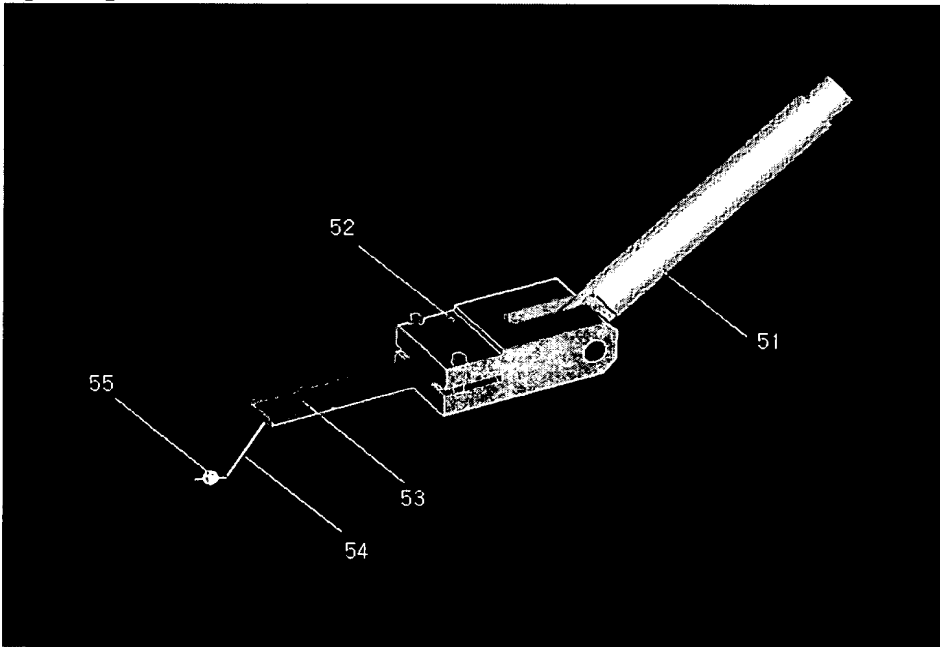
【도 3g】



【도 4】

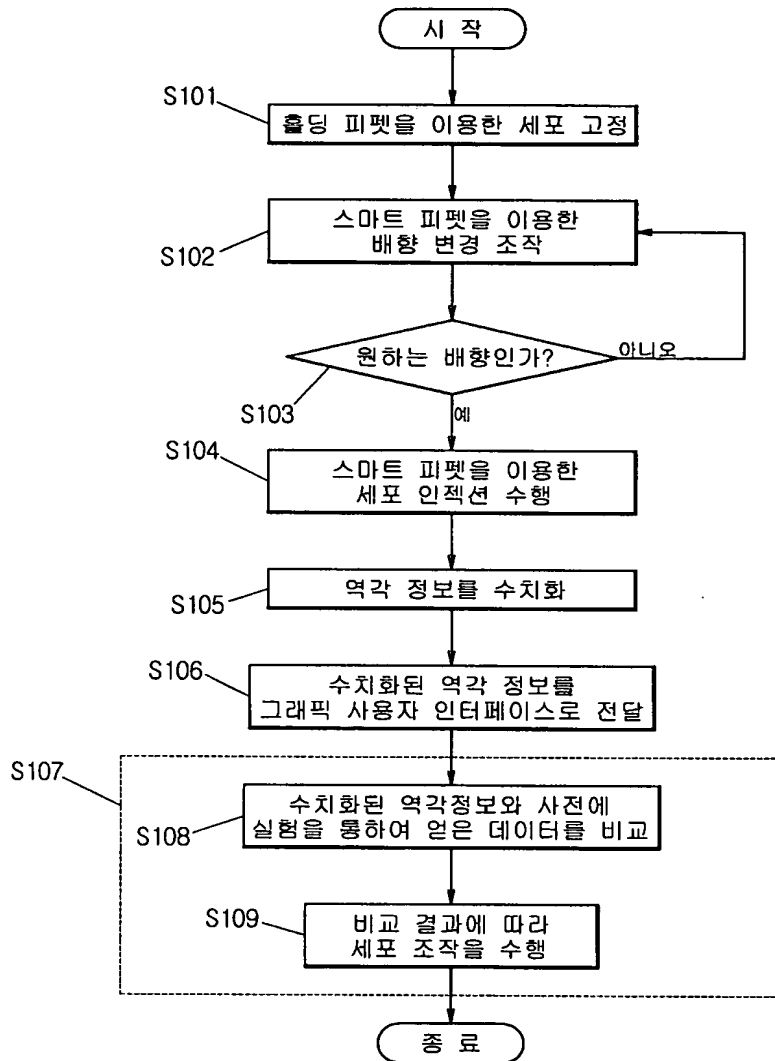


【도 5】





【도 7】



【도 8】

